

学位論文の要約

免疫抑制機構の観点からの

ペプチドワクチン療法の効果増強を目指した研究

**Programmed death-1 blockade enhances the antitumor
effects of peptide vaccine-induced peptide-specific
cytotoxic T lymphocytes**

澤田 雄

Yu Sawada

横浜市立大学大学院医学研究科 消化器・腫瘍外科学

Department of Gastroenterological Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

(指導教員 : 遠藤 格 教授)

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

学位論文の要約

Programmed death-1 blockade enhances the antitumor effects of
peptide vaccine-induced peptide-specific cytotoxic T lymphocytes.

Sawada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Iwama T, Endo I, and Nakatsura T.

Int J Oncol. 2015; 46: 28-36

【背景・目的】 ペプチドワクチン療法などのがん抗原特異的免疫療法のさらなる抗腫瘍効果増強のために、がん細胞および抗原提示細胞からの T 細胞に対する抑制系のシグナル伝達を制御することが、重要な戦略と考えられている。PD-1/PD-L1 は腫瘍免疫で決定的な役割を担う抑制系シグナル経路として注目され、そのブロッキング抗体を用いた臨床試験が盛んに行われている。本研究の目的は、T 細胞に対する抑制系のシグナル伝達を、PD-1 抗体を用いてブロックすることで、ペプチドワクチン療法の増強が行えるかを検討することである。

【対象及び方法】 肝細胞癌を対象とした GPC3 ペプチドワクチン療法臨床試験患者 (Sawada Y et al. 2012) の末梢血単核球を用いて、GPC3 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) の PD-1 発現をフローサイトメータで解析した。PD-1 抗体添加時の GPC3 特異的 CTL の抗腫瘍免疫応答をフローサイトメータを用い、CD107 assay で解析した。またマウス皮下腫瘍モデルを用いて、ペプチドワクチンと PD-1 抗体を用いた治療実験を行った。

【結果】ワクチン投与後に、投与前検出できなかった GPC3 デキストラマー陽性細胞 (GPC3 特異的 CTL) を ex vivo で検出可能であり、GPC3 デキストラマー陽性細胞の PD-1 分子の発現はデキストラマー陰性細胞に比較し高い結果であった。肝がん細胞株は、IFN- γ を添加培

養すると、PD-L1 分子の発現細胞割合が増加した。これらの肝がん細胞株をターゲットに用いて CD107a assay を行くと、PD-1 抗体を添加培養した GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンは、コントロールに比較し、脱顆粒マーカーCD107a の発現割合が増加した。マウス治療実験では、OVA ペプチドワクチンと PD-1 抗体を併用投与した群でのみ、コントロール群に比較し有意な腫瘍の増大抑制効果を認めた(N=10, $p<0.05$)(図)。腫瘍浸潤リンパ球をフローサイトメータで解析すると、腫瘍内に浸潤する OVA-テトラマー陽性リンパ球を検出可能であり、CD8 陽性リンパ球中の OVA-テトラマー陽性リンパ球の割合は、PD-1 抗体併用投与群で有意に高い結果であった。

【考察】現在、ペプチドワクチン療法および PD-1 抗体療法は各がん腫で臨床試験段階であり、本邦では悪性黒色腫において PD-1 抗体は薬価収載されている。本研究の結果より、ペプチドワクチン療法と PD-1 抗体の併用療法が、がんに対して有効な免疫療法である可能性が示唆された。今後は、ペプチドワクチン療法と PD-1 抗体との併用療法の臨床試験実施にむけて必要な知見を集積する。

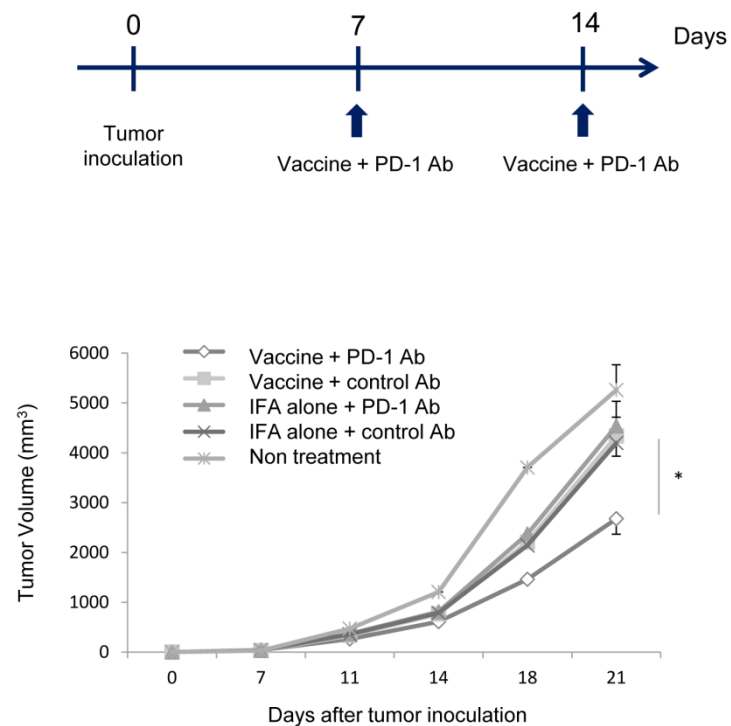


図. ペプチドワクチン・PD-1 抗体併用マウス治療実験
(Sawada Y et al. 2015 より引用)

引用文献

Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, and Nakatsura T. (2012) Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma showed immunological evidence and potential for improving overall survival. Clin. Cancer Res. 18(13):3686-3696

論文目録

I 主論文

Sawada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Iwama T, Endo I, and Nakatsura T. (2015) Programmed death-1 blockade enhances the antitumor effects of peptide vaccine-induced peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol.* 46: 28-36

II 副論文

- 1 Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, and Nakatsura T. (2012) Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma showed immunological evidence and potential for improving overall survival. *Clin. Cancer Res.* 18(13):3686-3696
- 2 Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K, and Nakatsura T. (2012) A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma, *OncoImmunology.* 1(8): 1448-1450
- 3 Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, and Nakatsura T. (2013) Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: An autopsy case, *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 9(6):1228-1233
- 4 Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, and Nakatsura T. (2014) Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. *Oncology Reports.* 31(3):1051-1058
- 5 Sawada Y, Ofuji K, Sakai M, Nakatsura T. (2013) Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives, *Liver Tumors - Epidemiology, Diagnosis, Prevention and Treatment*, Helen Reeves, Intech, ISBN 978-953-51-1070-5
- 6 澤田雄, 中面哲也. (2012) Glypican-3 などのがん特異的抗原を標的とした免疫療法, *日本臨床*, 70:2136-2141

- 7 澤田雄, 中面哲也. (2012) 肝細胞がんにおけるがんワクチン療法, G.I.Research, 20:51-57
- 8 澤田雄, 中面哲也. (2013) 腫瘍抗原の分類と抗原特異的免疫療法の免疫学的評価法. 実験医学, 31(12):1890-1895
- 9 澤田雄, 中面哲也. (2012) 第 9 部 : 製品開発の事業化・推進 第 7 章 : がんワクチンの開発動向・事例 第 1 節 がんワクチンにおける臨床試験・治験のデザインと実践-アカデミアでのがんワクチン開発の経験-, 希少疾患/難病の診断・治療と製品開発, 技術情報協会, P503-P511
- 10 澤田雄, 中面哲也. (2012) 肝臓がんにおけるペプチドワクチン療法, がんペプチドワクチン療法 第 4 のがん治療法への期待 第 1 集, 中村祐輔監修, 旬報社, P96-P115

III 参考論文なし